

com. US 5,886,033



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 195 39 638 A 1

⑤① Int. Cl. 6:  
**A 61 K 31/42**  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/275  
// (A 61 K 31/42,  
31:44) A 61 K 31:275

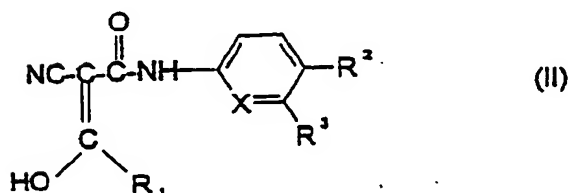
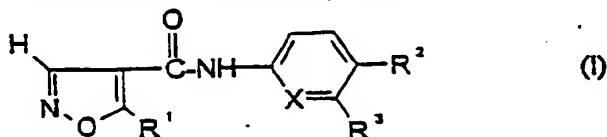
⑳ Aktenzeichen: 195 39 638.3  
㉔ Anmeldetag: 25. 10. 95  
㉕ Offenlegungstag: 30. 4. 97

DE 195 39 638 A 1

㉑ Anmelder:  
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

㉒ Erfinder:  
Schwab, Wilfried, Dr., 65207 Wiesbaden, DE; Czech,  
Jörg, Dr., 35041 Marburg, DE; Boslett, Klaus, Dr.,  
35037 Marburg, DE

- ⑤④ Die Verwendung von Isoxazol- und Crotonsäureamidderivaten zur Behandlung von Krebserkrankungen  
⑤⑦ Die Verbindung der Formel I oder II



eignet sich zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen, wobei R<sup>1</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl steht, R<sup>2</sup> für CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, Halogen, Benzyl, Phenyl, CN oder O-Phenyl steht, R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen oder Wasserstoffatom steht und X für -CH-Gruppe oder Stickstoffatom steht.

DE 195 39 638 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 03. 97 702 018/132

8/24

## Beschreibung

Für die Therapie fortgeschrittener Hormonrezeptor negativer maligner Tumore steht heutzutage die Chemotherapie zur Verfügung. Diese Therapieform ist neben ihrer begrenzten Effizienz durch das Auftreten oft schwerwiegender Nebenwirkungen gekennzeichnet. Als Ursache für die Wirkung und die Nebenwirkungen, muß das Wirkprinzip der Chemotherapeutika (die Proliferationsinhibition) angesehen werden. Da sich aber nicht nur Tumorzellen, sondern auch normale Zellen in Teilung befinden, werden normale sich teilende Zellen im Körper des Patienten ebenso an der Teilung gehemmt wie die eigentlichen Zielzellen, die Tumorzellen. Besonders betroffen sind von den unerwünschten Nebenwirkungen der antiproliferativen Therapie, die sich schnell teilenden Zellen der Haarfollikel, des Gastrointestinaltraktes und des Knochenmarkes.

Die antiproliferative Wirkung der Chemotherapeutika wird zum Beispiel dadurch erreicht, daß sie in den Nukleinsäurestoffwechsel der Zelle eingreift. Besonders wirkungsvolle antiproliferative Stoffe sind die Dihydroorotat-dehydrogenase (DHODH)-Hemmer. Die DHODH ist ein einzigartiges Enzym in der de novo-Synthese der Pyrimidinnukleotide. (Peters et al, 1990, Biochemical Pharmacology 39: No. 1, 135—144). Das Enzym ist auf der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran gelegen. Hemmung des Enzyms durch den Wirkstoff DUP-785 (Brequinar) führt zu einer Depletion von Pyrimidinribo- und Desoxyribonukleotiden, nicht aber von Purinnukleotiden. (Schwartzmann et al, 1988, Biochem. Pharmacol. 37 : 3257—3266). Die Depletion von dTTP und dCTP ist derjenigen von UTP und CTP proportional und kann durch die Zugabe von Uridin verhindert werden. Die durch Brequinar auf in vitro Zelllinien ausgeübte Wachstumshemmung kann durch Zugabe von Uridin oder Cytidin aufgehoben werden, nicht aber durch Desoxythymidin oder Desoxycytidin. Hieraus kann gefolgert werden, daß die Hemmung der UMP-Synthese für den Proliferationshemmenden Effekt auf Zelllinien in vitro entscheidend ist (Peters et al, 1987, Invest. New Drugs, 5 : 235—244).

Im Rahmen klinischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Brequinar die Plasmauridinwerte signifikant absenkt (Peters et al, 1988, Proc. AM Ass. Cancer Res. 29 : 350 (Abstract 1392)) (dieser Befund ist in Übereinstimmung mit den in vitro Beobachtungen auf verschiedenen Zelllinien). Des weiteren korrelierte das Ausmaß an Effekten auf die in vivo-Uridinspiegel mit der Knochenmarks- und Gastrointestinaltrakt-Toxizität (den Nebenwirkungen).

Diese klinischen Beobachtungen deuten darauf hin, daß die dringende Notwendigkeit besteht, Krebstherapeutika zu entwickeln, deren anti-tumorales Prinzip nicht auf einer allgemeinen Proliferationsinhibition, wie beim Brequinar, sondern auf der Hemmung tumorspezifischer Stoffwechselwege beruht.

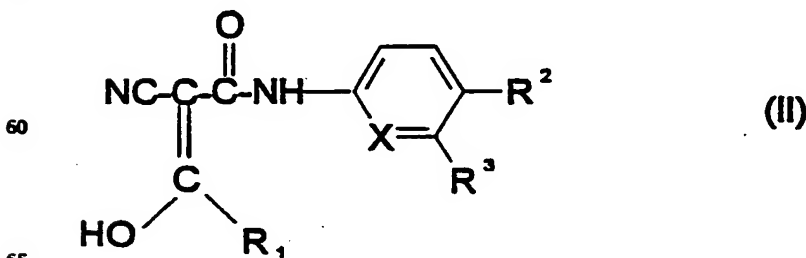
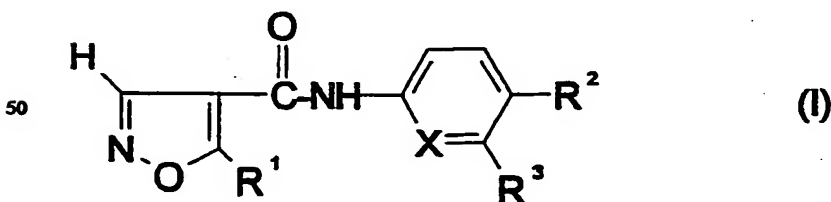
Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und II die humane DHODH nur sehr schwach hemmen, jedoch ganz bestimmte Tumorzelllinien sehr effizient in ihrer Teilung blockieren.

Zugabe steigender Mengen von Uridin in den MTT-Test verändert den IC<sub>50</sub>-Wert der erfindungsgemäßen Substanzen auf der LoVo-Zelllinie nur unwesentlich, ganz im Gegensatz zur massiven Erhöhung des IC<sub>50</sub>-Wertes von Brequinar auf der gleichen Linie (Beispiel 7).

Diese experimentellen Befunde unterstützen die Annahme, daß die antiproliferative Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen auf einem anderen Wirkprinzip als einer DHODH-Inhibition wie beim Brequinar beruht.

Mittels fluoreszenz-mikroskopischer Techniken konnte gezeigt werden, daß diejenigen Zelllinien, welche den PDGF-Rezeptor und den VEGF-R stark überexprimieren auch durch sehr niedrige Konzentrationen der erfindungsgemäßen Substanzen (niedriger IC<sub>50</sub>) effizient an der Teilung gehindert werden (Beispiel 6). Diese Beobachtung deutet daraufhin, daß die erfindungsgemäßen Substanzen bestimmte Rezeptortyrosinkinasen, wie z. B. den PDGF-Rezeptor blockieren könnten, d. h. die anormale Signaltransduktion bei Tumorzellen vorteilhaft beeinflussen.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von einer Verbindung der Formel I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

Krebserkrankungen, wobei  
R<sup>1</sup> für

- a) (C<sub>3</sub>—C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl,
- b) (C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder
- c) (C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-Alkynyl, steht,

5

R<sup>2</sup> für

- a) —CF<sub>3</sub>
- b) —O—CF<sub>3</sub>,
- c) —S—CF<sub>3</sub>,
- d) —OH,
- e) —NO<sub>2</sub>,
- f) Halogen,
- g) Benzyl,
- h) Phenyl,
- i) —O-Phenyl,
- k) —CN
- l) —O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert durch
- 1) (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl,
- 2) Halogen,
- 3) —O—CF<sub>3</sub> oder
- 4) —O—CH<sub>3</sub>, steht,

10

15

20

25

R<sup>3</sup> für

- a) (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl,
- b) Halogen, oder
- c) Wasserstoffatom steht, und

30

X für

- a) eine —CH-Gruppe oder
- b) Stickstoffatom, steht.

35

Bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder Natrium- oder Lysiniums Salze oder Verbindung der Formel I, wobei R<sup>1</sup> für

40

- a) Cyclopropyl oder
- b) (C<sub>3</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkynyl steht,

R<sup>2</sup> für CF<sub>3</sub> oder CN steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoffatom oder Methyl steht, und

45

X für eine —CH-Gruppe steht,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Insbesondere bevorzugt sind die Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid-Lysin- oder Natriumsalz oder 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid-Lysin- oder Natriumsalz.

50

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I oder II erfolgt nach bekannten Verfahren wie sie in EP 1 337 6; EP 484 223; EP 538 783; EP 551 230 oder US 4 061 767 beschrieben werden.

Unter dem Begriff Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl werden Reste verstanden deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt sein kann. Ferner können die Alkenyl- oder Alkynyl- Reste auch mehrere Doppelbindungen beziehungsweise mehrere Dreifachbindungen enthalten. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 5-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl. Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen. Zu den Krebserkrankungen gehören beispielsweise Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

60

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, topisch, rektal, intravenös oder auch parenteral appliziert werden.

65

Geeignete feste oder flüssige galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro) Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare

Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien z. B. Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwas steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis von der Verbindung der Formel I oder II und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel II enthält. Bei festen Dosierungseinheiten, wie Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 300 mg, bevorzugt jedoch 10 bis 200 mg betragen.

Für die Behandlung eines Patienten (70 kg), sind in frühen Phasen eine intravenöse Infusionsbehandlung von maximal 1200 mg pro Tag und in der späteren Rehabilitationsphase eine orale Verabreichung von 3 mal 300 mg pro Tag der Verbindung der Formel I oder II und/oder der entsprechenden Salze der Verbindung der Formel II indiziert.

Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Dosen angebracht sein. Die Verabreichung der Dosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehreren kleineren Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Schließlich können die Verbindungen der Formel I oder II und/oder deren entsprechende Salze bei der Herstellung der vorgenannten galenischen Darreichungsformen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Thrombocytenaggregationshemmern, Analgetika und steroidal oder nichtsteroidal Antiphlogistika, kombiniert werden.

#### Beispiel 1

N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid Natriumsalz (Verbindung 1)

50 g (0,15 mol) N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid werden in einem Zweiphasensystem aus 50 ml 5 N Natronlauge und 500 ml Ethylacetat gelöst, die organische Phase abgetrennt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit 500 ml tertiär-Butylmethylether aufgenommen und zur vollständigen Kristallisation 4 Stunden (h) bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Zur vollständigen Entfernung von Lösemittelresten wird das kristalline Produkt in 500 ml Toluol 10 min unter Rückfluß suspendiert, unter Rühren abgekühlt, erneut abgesaugt und unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 41,1 g (77%) vom Schmelzpunkt  $> 244^{\circ}\text{C}$  Zersetzung (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$  (330,24 g/mol):

berechnet C: 54,0 H: 3,5 N: 8,4 Na: 6,88 (ber. für 1,1% Wasser)

gefunden C: 54,4 H: 3,4 N: 8,4 Na: 6,65 Wasser: 1,1%.

#### Beispiel 2

2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid Natriumsalz (Verbindung 2)

15 g (0,059 mol) 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid werden in 120 ml Wasser und 100 ml Aceton suspendiert und durch Zugabe von 60 ml 1 N NaOH in Lösung gebracht. Nach Filtration von Spuren an ungelöstem Material wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck auf etwa 200 ml aufkonzentriert, und bei  $0^{\circ}\text{C}$  über Nacht kristallisiert, abgesaugt und unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 13 g, Schmp.  $> 280^{\circ}\text{C}$ .

berechnet C: 60,7 H: 3,7 N: 15,2 (ber. für 0,7% Wasser)

gefunden C: 60,8 H: 3,6 N: 15,3 Wasser: 0,7%.

#### Beispiel 3

N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid Lysinsalz

30 g (0,097 mol) N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid werden zusammen mit 17,3 g (0,097 mol) L-Lysin-hydrat in 1 l Wasser und 25 ml Ethanol gelöst, filtriert, und lyophilisiert. Anhaftende Restmengen an Ethanol werden durch nochmaliges Gefriertrocknen entfernt.

Ausbeute: 44,4 g an überwiegend amorphem Produkt. Schmp.  $135-138^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,23–1,77 (m, 6H), 2,3–2,45 (m, 2H), 2,50–2,65 (m, 2H), 2,7–2,85 (m, 3H), 3,25 (tb, 1H), 5,7–7,4 (sb, 6H), 7,55 und 7,73 (AA'BB', jeweils 2H), 12,35 (s, 1H).

#### Beispiel 4

2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid-Lysinsalz

15 g (0,054 mol) 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid werden zusammen mit 9,6 g (0,054 mol) L-Lysin-hydrat in 900 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst, filtriert, und lyophilisiert. Anhaften-

de Restmengen an Ethanol werden durch Trocknen unter vermindertem Druck entfernt.  
Ausbeute: 21,8 g an überwiegend amorphem Produkt, Schmp. > 100°C (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,6–0,82 (m, 4H), 1,27–1,75 (m, 6H), 2,17 (mc, 1H), 2,77 (tb, 2H), 3,28 (tb, 1H), 4,8–7,5 (sb, 6H), 7,63 und 7,7 (AA'BB', jeweils 2H), 12,6 (s, 1H).

#### Beispiel 5

Die humane DHODH (Milz)-Enzymaktivität wird gemäß Williamson et al. (The Journal of Biological Chemistry, 270, (1995), Seiten 22 467–22 472) bestimmt.

Enzym	Verbindung 1	Verbindung 2	Brequinar
DHODH	nicht bestimmt	625	4

#### Beispiel 6

##### Inhibition der Proliferation von Tumorzellen (MTT-Test)

In einer 96-well Mikrotiterplatte werden  $1 \times 10^4$  Zellen pro well ausgesät. Nach 24 h werden die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen hinzugegeben. Jede Gruppe besteht aus 4 wells, die Kontrolle wird nur mit Medium inkubiert. Nach 65 h werden 50 µl MTT (3(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid; 2,5 mg/ml in PBS) hinzugegeben und nach 7 h der Überstand entfernt. Der von den lebenden Zellen gebildete Farbstoff wird durch Zugabe von 100 µl DMSO/well gelöst. Die Extinktion wird für jedes well mit Hilfe eines Multiscan Photometers 340 CC (Fa. Flow) bei 492 nm gemessen. Die verwendeten Zelllinien sind wie folgt von der American Type culture Collection erhältlich:

HUV-EC-C ist ATCC CRL 1730; A-172 ist ATCC CRL 1620; L 1210 ist ATCC CCL 219; LoVo ist ATCC CCL 229.

##### Ergebnisse:

Aus den 4 wells einer Gruppe wird der Mittelwert gebildet und aus der Dosis-Wirkungskurve die IC<sub>50</sub>-Werte mit der Software 3.0 (Erithacus Software Ltd.) errechnet. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2

MTT-Test

IC<sub>50</sub> in µM

Zelle	Ursprung (Human)	Verbindung 1	Verbindung 2	Brequinar
LoVo	Kolonkarziom	137	392	0,388
HUV-EC-C	Endothelzelle	164	360	9,4
A-172	Glioblastom	78	169	0,2
L1210	Leukämie (Maus)	9,1	6,1	1,0

#### Beispiel 7

Es wird wie in Beispiel 6 verfahren; zusätzlich werden in den Ansätzen Uridin zugefügt. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 3

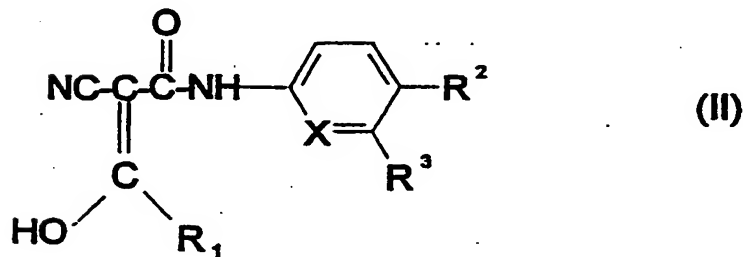
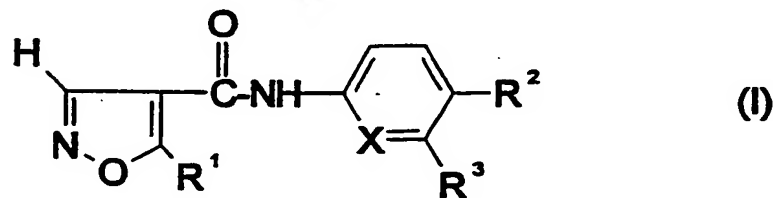
MTT-Test auf LoVo-Zellen

IC<sub>50</sub> in  $\mu\text{M}$ 

Uridin [ $\mu\text{M}$ ]	Verbindung 1	Verbindung 2	Brequinar
0	168,0	359,2	0,388
1000	277,7	560,0	128,8

## Patentansprüche

## 1. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen, wobei

R<sup>1</sup> für

- a) (C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl,
- b) (C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder
- c) (C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkynyl, steht,

R<sup>2</sup> für

- a) –CF<sub>3</sub>
- b) –O–CF<sub>3</sub>,
- c) –S–CF<sub>3</sub>,
- d) –OH,
- e) –NO<sub>2</sub>,
- f) Halogen,
- g) Benzyl,
- h) Phenyl,
- i) –O-Phenyl,
- k) –CN oder
- l) –O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert durch
  - 1) (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl,
  - 2) Halogen,
  - 3) –O–CF<sub>3</sub> oder
  - 4) –O–CH<sub>3</sub>, steht,

R<sup>3</sup> für

- a) (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-Alkyl,

- b) Halogen oder  
b) Wasserstoffatom steht, und  
X für  
a) eine —CH-Gruppe oder  
b) Stickstoffatom, steht. 5
2. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder Natrium- oder Lysiniumsalze oder Verbindung der Formel gemäß Anspruch 1, wobei  
R<sup>1</sup> für  
a) Cyclopropyl oder 10  
b) (C<sub>3</sub>—C<sub>3</sub>)-Alkynyl steht,  
R<sup>2</sup> für CF<sub>3</sub> oder CN steht,  
R<sup>3</sup> für Wasserstoffatom oder Methyl steht, und  
X für eine —CH-Gruppe steht,  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen. 15
3. Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid-Lysin- oder Natriumsalz oder 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid-Lysin- oder Natriumsalz gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen.
4. Verwendung von einer Verbindung der Formel I oder 2 gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs. 20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -